

## مطالعات قراردادی در داروسازی

دکتر بهنام اسماعیلی

روزافزون غیرقابل مهار بنظر می‌رسد، شکایت مردم و مسؤولین از قیمت بالای داروهای جدید رو به افزایش است و تعداد داروهای جدیدی که هر سال به بازار مصرف می‌رسند گرچه رشد نشان می‌دهد ولی کمتر از حد انتظار شرکت‌های داروسازی است. این‌ها تعدادی از چالش‌هایی هستند که امروزه مدیران شرکت‌های داروسازی با آن دست به‌گریبانند. همگان بر این امر واقفند که برای حل این مشکلات راه حل واحد و قطعی وجود ندارد ولی بر یک ایده اتفاق نظر وجود دارد. بهبود سطح انجام مطالعات R&D و ارتقا میزان کارایی و اثربخشی این تحقیقات. منظور از بهبود در این مقوله عبارت است از:

■ کاهش هر چه بیشتر زمان انجام مطالعات

تولید قراردادی یا Contract manufacturing امروزه اصلی پذیرفته شده در دنیای داروسازی است. بسته‌بندی و برجسب‌زنی قراردادی Contract packaging نیز از جایگاه ویژه‌ای در داروسازی امروز برخوردار است. همکاری متقابل شرکت‌های داروسازی در زمینه کشف و تولید داروهای جدید و نیاز به فعالیت‌های تخصصی در این زمینه شروع روندی بود که تشکیل و فعال شدن تعداد زیادی شرکت را در پی داشته که منحصراً در مورد انجام مطالعات پیش‌بالینی و یا بالینی فعالیت می‌کنند. حساسیت انجام مطالعات R&D در صنایع داروسازی روز به روز بیشتر می‌شود. تهیه داروهای جدید بسیار هزینه‌بر است، رقابت توسط شرکت‌های ژنریک‌ساز به گونه‌ای

سعی می‌کردند مطالعات مربوط به کشف مولکول‌های جدید و حتی مطالعات بیش‌بالینی را خود انجام دهند. امروزه کلیه این مراحل نیز به طور قراردادی به شرکت‌های واجد صلاحیت واگذار می‌شود.

در دهه ۹۰ تفکری بر صنایع داروسازی غالب گردید که می‌گفت «بزرگتر بهتر است» یا «bigger is better». به همین دلیل مدیران این صنایع معتقد بودند داشتن اطلاعات در مورد پانصد هزار مولکول جدید خوب است ولی بهتر است این رقم به پنج میلیون افزایش یابد و یا ارزیابی ارزش هزار ترکیب جدید در روز خوب است ولی چه بهتر که یکصد هزار مولکول جدید در هر روز مورد ارزیابی قرار گیرند. در پی آن مدیران به این نتیجه رسیدند که اگر دستیابی به این هدف با ۲۰۰ میلیون دلار امکان‌پذیر نبود خوب می‌توان پانصد میلیون دلار سرمایه‌گذاری کرد. پس از گذشت یک دهه افزایش شدید هزینه‌ها، تعداد زیاد ترکیبات در دست تحقیق ولی نتایج کمتر از حد انتظار حاصل این طرز تفکر بود. امروزه تفکر جدید غالب بر صنایع داروسازی می‌گوید:

ارتقا هرچه بیشتر کیفیت، انجام مطالعات هوشمندتر و پرهیز از انجام مطالعات سخت و طاقت‌فرسا. در حال حاضر باور بر آن است که باید به جای افزایش تعداد اقلام در دست ارزیابی به ارتقاء روش‌های انجام این گونه ارزیابی‌ها پرداخت تا بتوان حتی از میان تعداد کمتر اقلام، ترکیبات واجد ارزش‌های بالاتر را راحت‌تر تشخیص داده و انتخاب کرد. تغییر عمده دیگر همانطور که گفته شد انتقال تدریجی

مربوط به یک داروی جدید.

■ افزایش تعداد اقلامی که از مطالعات اولیه به مراحل پایانی می‌رسند.

■ افزایش نرخ تبدیل داروهای واجد اثرات درمانی به داروهای برگزیده و پر فروش (leads to Hits).

■ افزایش تعداد داروهایی که از کیفیت بالایی برخوردارند.

■ حذف سریع اقلامی که امیدی به اثر بخشی و کارایی آن‌ها وجود ندارد.

دستیابی به هر کدام از موارد فوق به منزله میلیون‌ها دلار کاهش در هزینه‌ها و افزایش درآمد برای شرکت سازنده است.

اما چگونه می‌توان به این هدف دست یافت. واگذاری انجام مراحل مختلف مطالعات R&D به شرکت‌های مختلف که هر کدام از تخصص بالایی در یک زمینه خاص بهره‌مند پاسخ این سؤال است.

امروزه CRO یا Research Organizations Contract به عنوان بخشی صاحب شخصیت و بالغ در صنایع داروسازی پذیرفته شده‌اند. در حال حاضر بیش از ۱۰۰۰ شرکت در آمریکا و اروپا به طور اختصاصی در زمینه انجام مطالعات R&D فعالیت دارند. ۱۰ شرکت اول این گروه حدود ۴۰ درصد قراردادهای مطالعات R&D را صاحب هستند. گرچه CRO عمدتاً در زمینه انجام مطالعات مربوط به کشف داروها و انجام مطالعات بالینی فعالیت می‌کنند ولی امروزه برای تسریع ورود یک دارو به بازار مصرف نیز فعال شده‌اند.

در سال‌های گذشته شرکت‌های داروسازی

عرضه شده‌اند محصول مطالعات داخلی یا In house شرکت‌های داروسازی نبوده‌اند.

■ روش‌های کشف داروهای جدید و تکنولوژی مورد نیاز آن چنان سریع تغییر می‌کند که شرکت‌های داروسازی را مجاب به استفاده از امکانات دیگران کرده است.

■ تجربه نشان می‌دهد انجام مطالعات دارویی توسط شرکت‌های دیگر سریعتر به نتیجه رسیده و از نظر هزینه نیز برای شرکت‌های داروسازی مقرون به صرفه‌تر است.

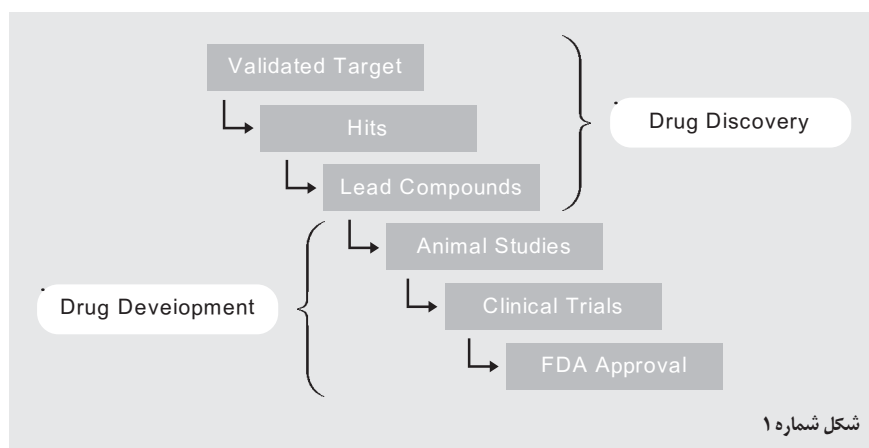
■ تعداد اهداف قابل مطالعه برای کشف داروهای جدید افزایش زیادی داشته است.

در حال حاضر سؤال اصلی در مورد مطالعات قراردادی ضرورت انجام آن نیست بلکه چگونگی و انتخاب شرکت‌های همکار است. تمامی شرکت‌های داروسازی این ضرورت را پذیرفته‌اند و می‌دانند که زمان برای سرمایه‌گذاری انحصاری و انجام کلیه مراحل R&D توسط خود آن‌ها به اتمام رسیده است. فواید این رویکرد عبارتند از:

مطالعات اولیه کشف داروها از داخل شرکت‌های داروسازی به خارج و واگذار کردن آن به دیگران است. شاید دلیل عمده انجام مطالعات R&D در داخل شرکت، امر تلاش برای حفظ اسرار و اطلاعات در داخل سازمان بوده است. امروزه این امر نه تنها معقول به نظر نمی‌رسد بلکه لغو تدریجی آن نیز ضروری به نظر می‌رسد. در واقع در حال حاضر زمینه‌های اصلی مطالعات دارویی برای کلیه شرکت‌های داروسازی مشخص و روشن است.

شرکت‌های متعددی نیز با توجه به امکانات و علایق خود در یک یا چند زمینه مختلف به انجام مطالعات پایه مشغولند. شرکت‌های داروسازی بر اساس خط‌مشی خود به راحتی نتایج مثبت این مطالعات را تصاحب می‌کنند و آن را برای انجام مطالعات بعدی به سایر شرکت‌های همکار خود واگذار می‌کنند. دلایل اصلی تغییر رویه و یا طرز فکر فوق عبارتند از:

■ بیشتر داروهایی که طی دهه گذشته به بازار



شکل شماره ۲

Service	Activity	Technologies Used
Biology	Identify and characterize targets	Genomics, proteomics, modeling, protein functioning
Chemistry	Produce and organize compounds	Combi-chem, compu-chem, purification, characterization
Screening	Develop assays and perform HTS/uHTS	Chemical and cellular assays, highcontent screening
Lead Optimization	Improve lead quality	Medicinal chemistry

یا « کشف دارو » خود به چهار مرحله تقسیم می شود که در شکل شماره ۲ شرح داده شده اند. هر مرحله خود نیازمند تخصص و امکانات خاصی است که هر چه بیشتر ضرورت انجام مطالعات مشترک و یا مطالعات قراردادی را نشان می دهد.

امروزه شرکت هایی وجود دارند مانند دو شرکت Millennium و Icos آمریکا که توانایی انجام هر چهار مرحله بخش کشف دارو را دارند. این شرکت های خدماتی را ارایه می دهند که اصطلاحاً « end – to – end solution » نامیده می شود. در حالی شرکتی به نام de Code از تخصص بالایی برای مرحله اول یا انجام تشخیص و تعیین اهداف برای کشف داروهای جدید بهره مند است.

برآورد می شود که ارزش های مطالعات قراردادی در پایان سال ۲۰۰۲ رقمی در حدود ۲/۲ میلیارد دلار بوده که با توجه به رشد سالانه ۱۵ - ۱۲ درصدی آن تا پایان سال ۲۰۰۷ به ۶ میلیارد دلار خواهد رسید. ده شرکت عمده فعال در زمینه مطالعات قراردادی به ترتیب اهمیت و

فراغت از انجام امور وقت بر موجب می شود محققین شرکت های داروسازی هر چه بیشتر وقت خود را صرف امور مهم و اساسی کنند. استفاده از امکانات سایر مراکز تحقیقاتی موجب می شود شرکت های داروسازی بتوانند تعداد طرح های در دست مطالعه خود را افزایش دهد. کاهش هزینه ها.

دستیابی به حجم گسترده تری از تخصص ها و امکانات و تکنولوژی ها نسبت به وضع موجود در خود شرکت.

شرکت های بیوفارماسیوتیکال علاوه بر انجام تحقیقات بر روی محصولات خود به طور فعال با سایر شرکت های داروسازی برای انجام مطالعات R&D همکاری می کنند. در واقع گفته می شود ۹۰ درصد درآمد شرکت های بیوفارماسیوتیکال از همین محل تامین می شود. روند کشف و تولید یک داروی جدید در شکل شماره یک آورده شده است.

این روند به دو بخش Drug discovery و Drug development تقسیم می شود. بخش اول

حجم فعالیت عبارتند از:

Molecular، Pharmacopeia، Millennium، Tripos، Ar Qule، Evotec OAI، Icos، Albany، Discovery Partner، Medarex، Chem Bridge. این ده شرکت در سال ۲۰۰۲، ۳۰ درصد مطالعات قراردادی را به خود اختصاص داده که ارزش مالی آن معادل ۸۳۷ میلیون دلار بوده است. تا چند سال قبل و به طور مرسوم مطالعات قراردادی تنها در بخش دوم کشف و عرضه یک دارو یا بخش Drug development انجام می شده است به طوری که ۶۷ درصد مطالعات قراردادی در مراحل I و II و III انجام مطالعات دارویی و ۳۳ درصد در مرحله پیش بالینی بوده است (آمار مربوط به سال ۲۰۰۰). در حالی که امروزه دامنه مطالعات قراردادی به مرحله کشف دارو نیز کشیده شده و روز به روز در حال افزایش است. درک بهتر نقش کنونی مطالعات قراردادی در داروسازی زمانی امکانپذیر می شود که بدانیم تعداد شرکت هایی که رسماً در سال ۱۹۹۱ در این زمینه فعال بوده اند تنها سه شرکت بوده است ولی تا سال ۱۹۹۷ به ۴۵ شرکت افزایش یافته اند.

از طرف دیگر تعداد شرکت های بزرگ داروسازی که برای یک طرح مطالعاتی خاص مثلاً داروهای ضد آرتريت با یکدیگر رقابت می کنند از دو شرکت در سال ۱۹۹۵ به شش شرکت در سال ۲۰۰۰ افزایش یافته که بیانگر اهمیت مطالعات R&D از یک طرف و افزایش حجم مطالعات قراردادی از سوی دیگر است. در چنین وضعیتی هر شرکت داروسازی در تلاش است تا با بهره مندی هر چه بیشتر از

امکانات مطالعاتی خارج از شرکت هرچه سریعتر به اهداف خود یعنی عرضه داروهای جدید دست یابد.

تا چند سال قبل هر شرکت بزرگ داروسازی (فارماسیوتیکال) در تلاش بود برای افزایش سطح توانایی مطالعاتی خود با یک شرکت بیوفارماسیوتیکال متحد و هم گروه شود. در حال حاضر وضعیت کاملاً فرق کرده و هر شرکت داروسازی با چندین شرکت دیگر که در زمینه های مختلف کشف و عرضه دارو فعال هستند متحد شده و در واقع امروزه رقابت در صنایع داروسازی از حالت یک شرکت با سایر شرکت ها و یا مجموعه یک شرکت فارماسیوتیکال و بیوفارماسیوتیکال با مجموعه مشابه به رقابت یک گروه از شرکت های داروسازی و تحقیقاتی با یک گروه دیگر از شرکت های داروسازی و مطالعاتی تغییر کرده است.

امروزه شرکت های داروسازی در پی شرکت هایی به عنوان شرکای تحقیقاتی هستند که از مدیریتی جوان، خلاق، انعطاف پذیر و صاحب علم در یک زمینه خاص بهره مند بوده و چندان درگیر مسایل اداری و بوروکراسی نباشند. چنین نگرشی موجب شده که تمایل شرکت های داروسازی به همکاری با شرکت های کوچک تحقیقاتی بیشتر از شرکت های بزرگ فعال در زمینه مطالعات R&D باشد که این امر علت اصلی تاسیس و فعال شدن تعداد زیادی شرکت های کوچک ولی کارآمد برای انجام مطالعات دارویی در چند سال اخیر بوده است.

## یاد استاد

# دکتر مسعود آدرنگی

### دکتر مجتبی سرکندی

خودم، با ترس و لرز، شماره تلفن دفتر دکتر آدرنگی را گرفتم و ضمن معرفی، سوالم را پرسیدم. ایشان در همان چند کلام اول با چنان محبتی پذیرای من گردید که گویی با پسرش صحبت می‌کند و من تمام دلپره‌های خود را فراموش کردم. ایشان با تفصیل کامل به سوال پاسخ دادند. همین برخورد گرم باعث شد تا دوستی عمیقی بین بنده و دکتر آدرنگی به وجود آید. اگرچه اینجانب هیچ‌گاه افتخار نداشته‌ام که در کلاس‌های درس ایشان از محضرشان کسب فیض نمایم، به طور قطع بخش اعظم

ساعت تقریباً ۱۰ صبح بود که تلفن اتاقم زنگ زد، یکی از دوستان که مسئول فنی یک شرکت دارویی است، پیشست خط بود و بسا مقدمه‌چینی‌های خاص خود کم‌کم خبر فوت دکتر آدرنگی در روز قیل را به من اطلاع داد. در حالی که اشک در چشمانم حلقه زده بود، به سال‌های دوران دانشجویی بازگشتم، به همان روزی که برای اولین بار به دکتر آدرنگی تلفن زدم، در آن هنگام دانشجوی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران بودم و سوالی در مورد ژل‌ها داشتم. پس از کلی کنجار رفتن با

اطلاعات خود از داروسازی صنعتی را مدیون وجود این استاد بزرگ می‌دانم. او همیشه خواستار حد غایی و نهایی همه چیز بود، در این گونه موارد هم اهل میانه روی و اهمال نبود. هنگامی که پای کمال مطلوب در میان بود از چیزی فروگذار نمی‌کرد، در این گونه موارد با همه فوق‌العاده سخت‌گیرانه رفتار می‌کرد و بیش از همه با خودش.

دکتر آدرنگی، گرچه استادی دانشمند و عالم بود، هرگز از تلاش برای آموختن دست برنمی‌داشت و اجازه نمی‌داد تا آنان که در کنارش قرار دارند، دچار روزمرگی و کاهلی گردند. به زعم او در همه احوال، سرلوحه تمامی کارها، تعلیم و تعلم بود اما به عنوان یک همکار و یک دوست، بسیار مهربان، رئوف، صادق و پاک بود. هنگامی که خسته، کسل و درمانده به سراغش می‌شتافتی، در آغوش گرمش پذیرایت می‌شد، درد را می‌شنید، آرامت می‌ساخت و در وجودت نشاط می‌آفرید دقیقاً مانند آب زلال چشمه‌های کوهساران.

به راستی که قلم من از نگارش در مورد چنین استاد بزرگی عاجز است و به عبارتی، به هنگام شرح صفات ایشان قلم از شرم بر خود می‌شکافد. در پایان، به شرح اندکی از احوال علمی ایشان کفایت می‌کنم تا قطره‌ای از دریای وجودشان را دریابیم و با اجازه از محضر شما سروران عزیز و به نمایندگی از اعضای هیات تحریریه ماهنامه دارویی رازی، ضایعه مولمه از دست دادن چنین استاد فاضلی را به خانواده ایشان، تمامی داروسازان و جامعه علمی کشور تسلیت عرض نموده، از خداوند منان برای آن

عزیز از دست رفته علو درجات و برای خانواده، دوستان، همکاران و دانشجویان ایشان صبر مسئلت می‌دارم.

\* \* \*

دکتر مسعود آدرنگی در ۲۱ مرداد سال ۱۳۲۱ در شهر تبریز به دنیا آمدند. پدر ایشان دکتر خلیل آدرنگی یکی از بنیان‌گذاران داروخانه در شهر تبریز بود. ایشان به زبان‌های انگلیسی و فرانسه تسلط کامل داشتند.

### ■ تحصیلات

دکتر آدرنگی دکترای داروسازی خود را در سال ۱۳۴۴ از دانشکده داروسازی تبریز گرفتند و در سال ۱۳۵۲ موفق به اخذ دیپلم CES (Certificat d'Etudes Superieures) داروسازی صنعتی از دانشگاه لیون (Lyon) شدند. سپس، در سال ۱۳۵۶، دیپلم d'Etudes Pharmaceutiques Specialises (DEPS) خود در درموفارماسی را از دانشگاه پاریس دریافت کردند و در نهایت، در سال ۱۳۶۱ به درجه دکترای تخصصی داروسازی صنعتی اتا (ETAT) از دانشگاه پاریس نایل گردیدند.

ایشان در زمینه تکنولوژی دارویی، امولسیون‌ها، آئروسل‌ها، جذب پوستی و سیستم‌های درمانی ترانس درمال تحقیق و مطالعه می‌کردند و به عنوان مشاور و همکار فعال چند شرکت دارویی مشغول به کار بودند و فرمولاسیون بیش از ۳۵ فرآورده که هم‌اکنون در بازار دارویی ایران وجود دارند، را به انجام رساند.

## ■ سوابق شغلی

از سال ۱۳۴۶ تدریس در دانشکده داروسازی تبریز را آغاز کردند و در سال ۱۳۷۶ با درجه استادی از این دانشکده بازنشست شدند. از سال ۱۳۷۱ همکاری خود با دانشگاه آزاد را آغاز کردند و با دانشگاه‌های شهید بهشتی، تهران، کرمان و مشهد نیز همکاری داشتند. پس از بازنشستگی (سال ۱۳۷۶) به عنوان مسئول فنی و مدیر تحقیقات شرکت داروسازی ذکریای تبریز مشغول به کار بودند.

## ■ مقالات، تالیفات و پایان نامه ایشان

### نیز بدین شرح است:

□ کتاب فیزیولوژی پوست و داروهای پوستی (کتاب برگزیده دانشگاه‌های کشور در سال تحصیلی ۷۰ - ۶۹)

□ کتاب اصول فارماکوسینتیک بالینی در سال ۷۳

□ متجاوز از ۳۰ مقاله به زبان‌های انگلیسی و

## فرانسه در مجلات معتبر خارجی

□ متجاوز از ۱۰۰ مقاله به زبان فارسی در مجلات داخلی

□ رایه مقاله و شرکت در ۱۲ کنفرانس در مجامع بین‌المللی در خارج از کشور

□ رایه مقاله و شرکت در بیش از ۶۰ کنفرانس در مجامع داخلی

□ راهنمایی و سرپرستی بیش از ۱۰۰ پایان‌نامه دکترای عمومی داروسازی در دانشکده داروسازی تبریز

□ راهنمایی و سرپرستی بیش از ۶۰ پایان‌نامه دکترای عمومی داروسازی در دانشکده‌های داروسازی کرمان، مشهد و شهید بهشتی

□ راهنمایی و سرپرستی متجاوز از ۴۰ پایان‌نامه دکترای عمومی داروسازی در دانشگاه آزاد اسلامی تهران

□ راهنمایی و سرپرستی ۷ پایان‌نامه دکترای تخصصی (PhD) در دانشکده‌های داروسازی تبریز و تهران

